

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

06 JAN 2005

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

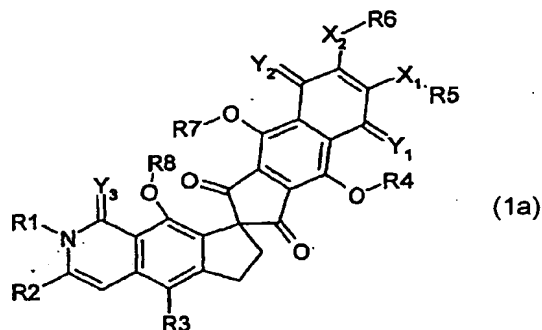
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004713 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/438, C07D 221/20, A61P 37/06, 35/00, 33/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007427
- (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Juli 2003 (09.07.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 30 917.5 9. Juli 2002 (09.07.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BIOFRONTERA PHARMACEUTICALS HOLDING AG [DE/DE]; Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIMON, Werner [DE/DE]; In der Leihwiese 29, 55595 Hüffelsheim (DE). ABEL, Ulrich [DE/DE]; Angelweg 2, 69121 Heidelberg (DE).
- (74) Anwalt: DREISS, FUHLENDORF, STEIMLE & BECKER; Gerokstrasse 1, 70188 Stuttgart (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FREDERICAMYCIN DERIVATIVES AS MEDICAMENTS FOR TREATING TUMOURS

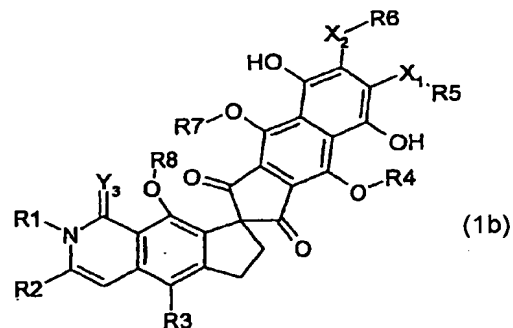
(54) Bezeichnung: FREDERICAMYCIN-DERIVATE ALS ARZNEIMITTEL ZUR TUMORBEHANDLUNG



(1a)

(57) Abstract: The invention relates to novel fredericamycin derivatives of general formula (1a) or (1b), to medicaments containing said derivatives or the salts of the same, and to the use of said fredericamycin derivatives for treating diseases, especially tumour diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate gemäss allgemeiner Formel (1a) oder (1b) Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.



(1b)

WO 2004/004713 A1



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

FREDERICAMYSIN-DERIVATE ALS ARZNEIMITTEL ZUR TUMORBEHANDLUNG

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,
insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus Streptomyces griseus isoliert und
zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

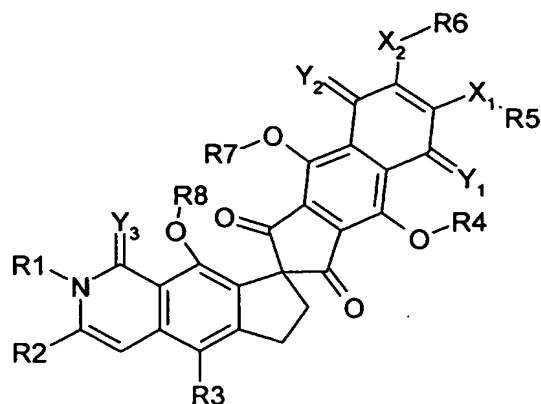
In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994)
9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 -11286, J. Am. Chem.
15 Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001)
sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von
Fredericamycin A beschrieben.

In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F
acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso
Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am
Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden
semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

25

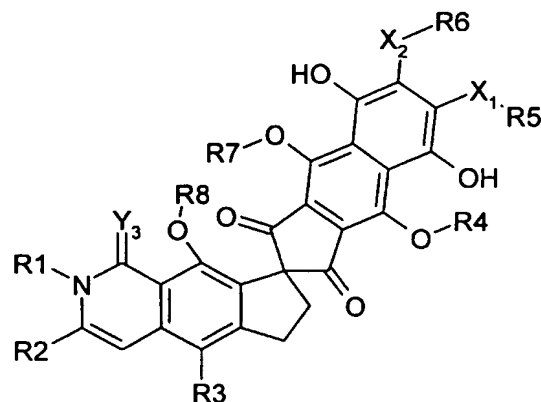
Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate,
die insbesondere am Ring E, am Ring F oder an den Ringen E und F
derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde
außerdem eine semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring E,
30 am Ring F oder an beiden Ringen E und F einzuführen, die erlauben
unter anderem die Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Weitere
aus dem Stand der Technik bekannte Wege zur Derivatisierung können
an den erfindungsgemäßen Derivaten zusätzlich durchgeführt werden.
Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin-
35 Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin
Einschlussverbindungen hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



Ia

5



Ib

wobei jeweils

10

R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

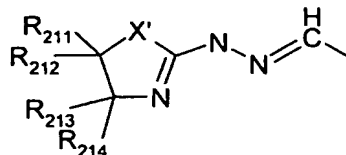
R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-

15

Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁, NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁,

20

CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CHO,
 CH=NOH, CH(OH)R₂₁, -CH=NOR₂₁, -CH=NOCOR₂₁,
 -CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,
 -CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-
 5 CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃,
 -CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂,



-CH=NR₂₁, -CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' =
 NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig
 voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
 10 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-
 Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
 15 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
 Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-
 20 C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
 25 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,
 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 30 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

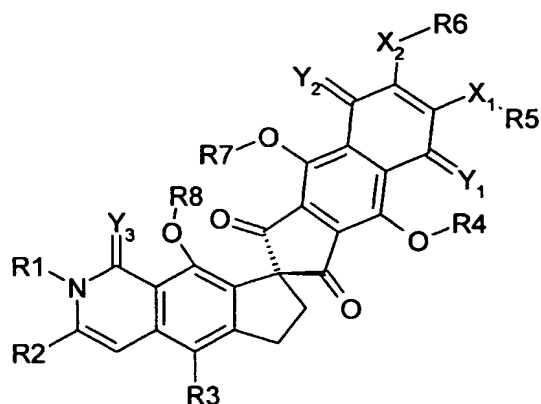
- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21
- 5 R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH₃-mHal_m (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- 10 R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- R5,R6 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
- 15 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
- 20 ergeben zusammen mit X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,
- R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41
- 25 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X1 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- X2 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- 30 Y1 O, N-R9, wobei R9 unabhängig von R5 die selben Bedeutungen wie R5 annehmen kann,
- Y2 O, N-R10, wobei R10 unabhängig von R5 die selben
- 35 Bedeutungen wie R5 annehmen kann,
- und bei Y1 oder Y2 gleich N-R9 oder N-R10, kann X2-R6 gleich H sein,

Y3 O, S, NH,

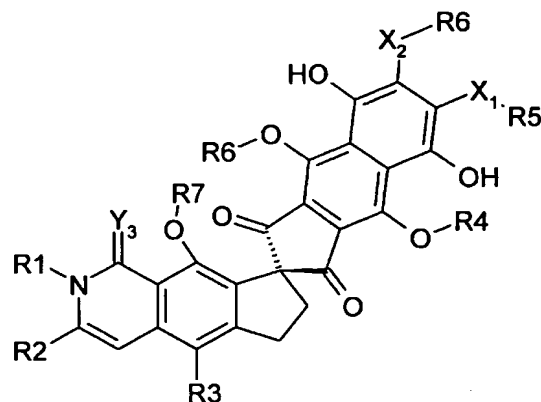
bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



IIa



IIb

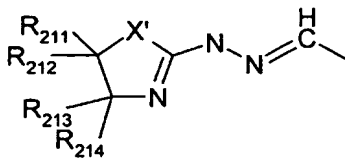
10

wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X1, X2, Y1 und Y2 wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

15 Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt
20 mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens

verfünffzigfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar
verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht
z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt
Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder
5 ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit
einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind bei den Aldehyden und
den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R1 oder R3
ungleich H ist, wenn R4 bis R8 H oder Alkyl sind.

- 10 Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p
(mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -
1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, ·
15 NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH₂NHCOR21, CH₂NHCSR21, CH₂S(O)nR21
mit n=0,1,2, CH₂SCOR21, CH₂OSO₂-R21, CH(OH)R21, -CH=NOCOR21,
-CH=NOCH₂CONR21R22, -CH=NOCH(CH₃)CONR21R22, -CH=NOC(CH₃)₂CONR21R22,
-CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-CH₂NHCOR21, -CH=N-O-CH₂NHCOR21, -CH=N-
NHCS-R23, -CH=CR24R25 (trans oder cis), CONR21R22, -CH=NR21,

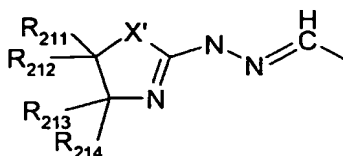


- 20 -CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O, S und
R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-
Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl, -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die
25 Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der
folgenden Bedeutungen annehmen:

- R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,
- 30 R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃,
Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃,
CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y
(Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR21R22, CH₂NHCOR23,
35 CH₂NHCSR23, CH₂SH, CH₂S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH₂SCOR21,

insbesondere CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OR}_{21}$, $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-R}_{21}$, insbesondere CHO ,
 $\text{CH(OR}_{21})_2$, $\text{CH(SR}_{21})_2$, CN , CH=NOH , CH=NOR_{21} , CH=NOCOR_{21} ,
 CH=N-NHCO-R_{23} , $\text{CH=CR}_{24}, \text{R}_{25}$ (trans oder cis),
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze), COOR_{21} , $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$, -CH=NR_{21} ,



$\text{-CH=N-NR}_{21}\text{R}_{22}$, (mit $\text{X}' = \text{NR}_{215}$, O,
 S und R_{211} , R_{212} , R_{213} , R_{214} , R_{215} unabhängig voneinander
 H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$), $\text{-CH=N-NHSO}_2\text{-Aryl}$,
 $\text{-CH=N-NHSO}_2\text{-Heteroaryl}$, CH=N-NHCO-R_{23} ,

10

R_{21} , R_{22} unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Cycloalkyl, Aryl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Aryl}$, Heteroaryl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heteroaryl}$

15

R_{23} unabhängig von R_{21} , die selben Bedeutungen wie R_{21} oder
 $\text{CH}_2\text{pyridinium-salze}$, $\text{CH}_2\text{tri-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylammonium-salze}$,

R_{24} unabhängig von R_{21} , die selben Bedeutungen wie R_{21} oder
 H, CN, COCH_3 , COOH , COOR_{21} , $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$, NH_2 , NHCOR_{21}

20

R_{25} unabhängig von R_{21} , die selben Bedeutungen wie R_{21} oder H,
 CN, COCH_3 , COOH , COOR_{21} , $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$, NH_2 , NHCOR_{21}

$\text{R}_{24}, \text{R}_{25}$ zusammen $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$,

25

R_3 F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NHCOR_{31} ,

R_{31} unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

30

R_5, R_6 H, unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-C}_{14}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{14}\text{-Alkenyl}$,
 Aryl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Aryl}$, Heteroaryl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heteroaryl}$,
 Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Cycloalkyl}$, Heterocycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heterocycloalkyl}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m+o}\text{-Y}_p$ (mit $m = 1$ bis 6, für
 $o = 1$, $p = 1$ bis $2m+o$; für $m = 2$ bis 6, $o = -1$, $p = 1$ bis
 $2m+o$; für $m = 4$ bis 6, $o = -2$, $p = 1$ bis $2m+o$; $Y =$

35

unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,

OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6 ergeben zusammen mit X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,

5 R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

Y3 O, S, vorzugsweise O,

10

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

15

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

20

Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

25

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

30

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

35

Des weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten
5 bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH₂-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-
10 Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

Der Term „C₁-C₆-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-
15 Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-
20 Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C₂₋₆-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-
25 Butenyl, 1,3-Butadienyl, 2,4-Butadienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentadienyl, 2,4-Pentadienyl, 1,4-Pentadienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

30 Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

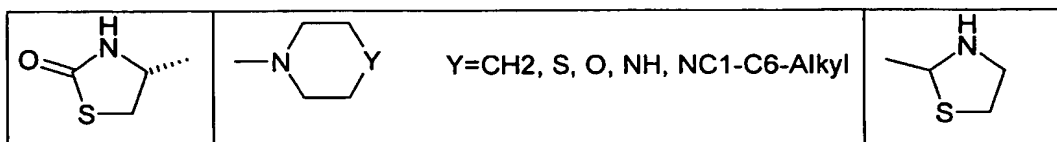
Der Term „NR₂1R₂“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-
35 gliedrigen Ring bilden können.

Ergeben R₅ und R₆ zusammen mit X₁-C-C-X₂ einen 5, 6 oder 7 gliedrigen Ring, dann sind R₅ und R₆ zusammen bevorzugt CH₂, CH₂-CH₂, CH=CH,

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, CH=CH-CH_2 oder $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$

Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen
 5 Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

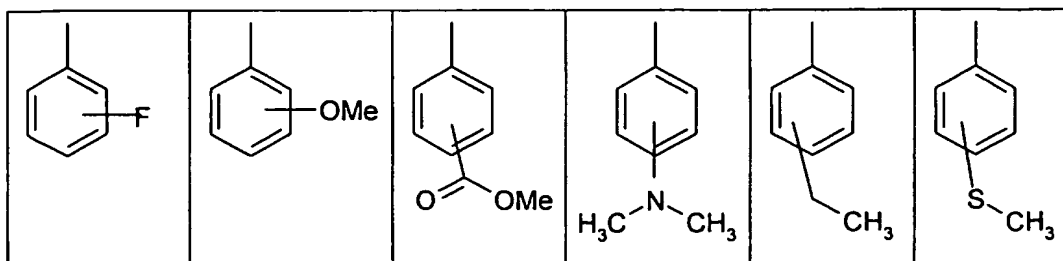
10 Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH_2 -Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH_2 -gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

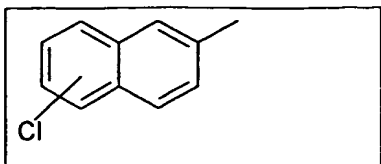


15

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3
 20 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die Reste R₁₁, R₁₂ unabhängig von einander C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-
 25 C₄-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

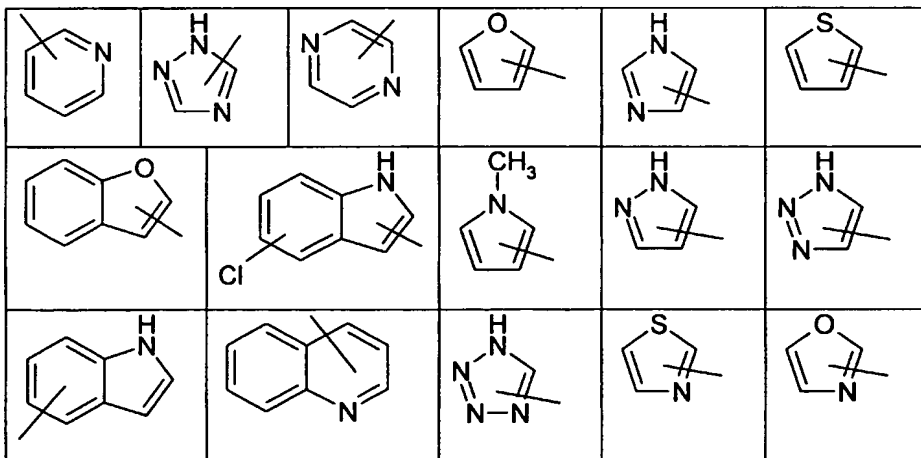
Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:





- Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die
- 10 Reste R₁₁ unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



- 15 Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.
- 20 Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure,

Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, 5 Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral 10 verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche 15 Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen 20 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, 25 Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so 30 erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

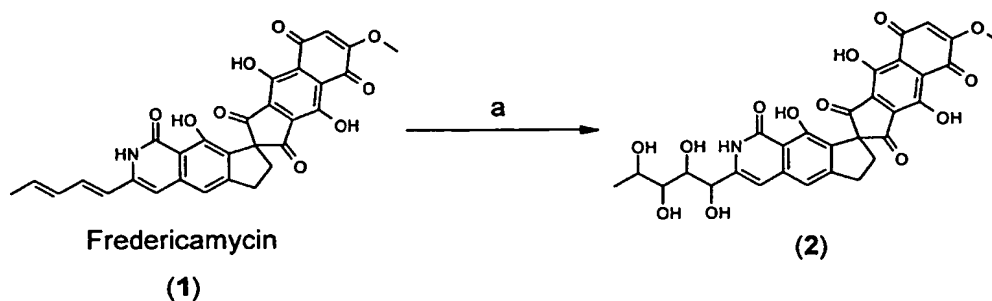
Experimenteller Teil

35 Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde
 5 Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der
 Dienseitenkette hydroxyliert. (s. Schema 1).

Schema 1

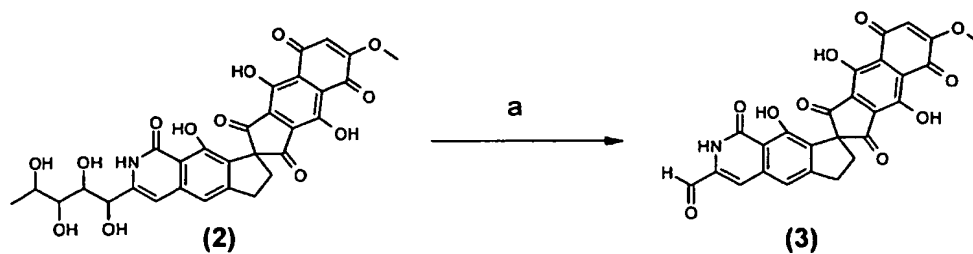


10

a) OsO_4 , N-Methylmorpholin-N-oxid, CH_2Cl_2 , CH_3OH , H_2O

Das Fredericamycin-tetrol (2) dient als wichtige Zwischenstufe für
 die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem
 15 Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit
 Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die
 Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd
 (4) abbauen (s. Schema 2).

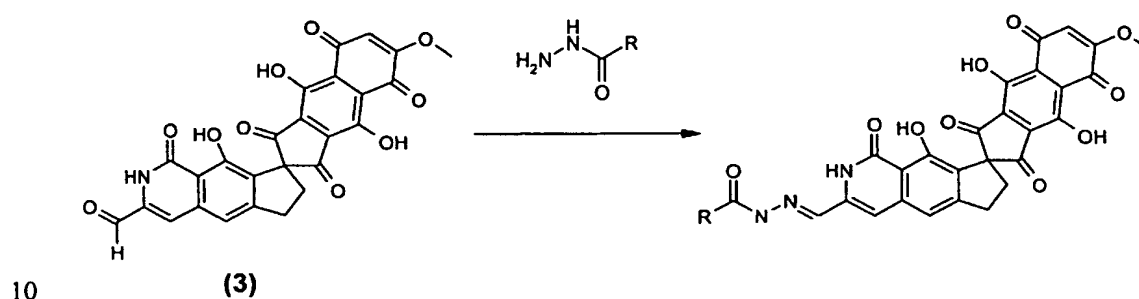
20 Schema 2



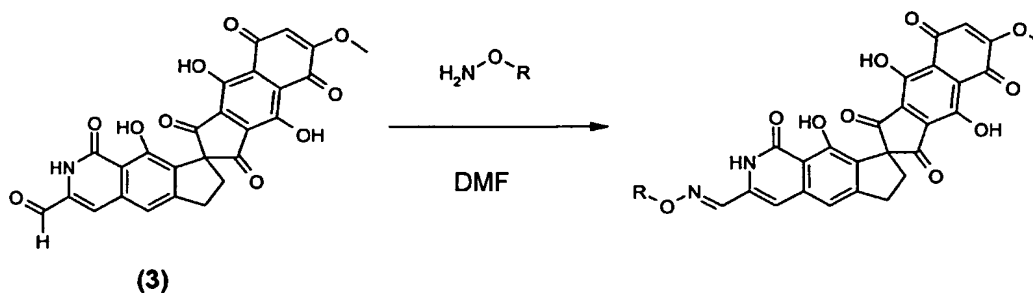
a) NaIO_4 - H_2O -DMF oder trägergebundenes- IO_4 - H_2O -DMF

Der Fredericamycin-Aldehyd (3) lässt sich mit Acylhydrazonen, Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden Hydrazone (s. Schema 3), bzw. Oxim und Oximether (s. Schema 4) umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten bis Stunden beendet.

Schema 3



Schema 4



15

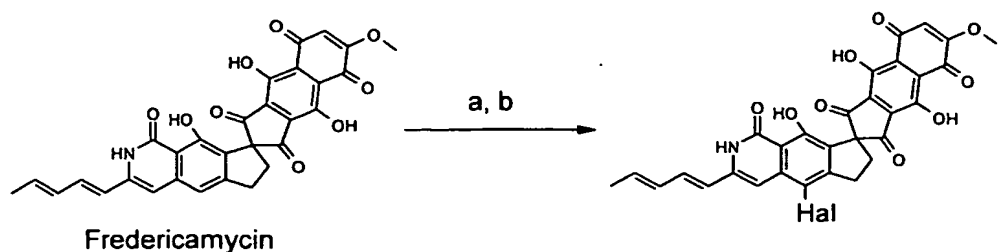
Halogensubstituierte Fredericamycinderivate R=I,Br,Cl,F

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (4) und (5) umsetzen (Schema 5).

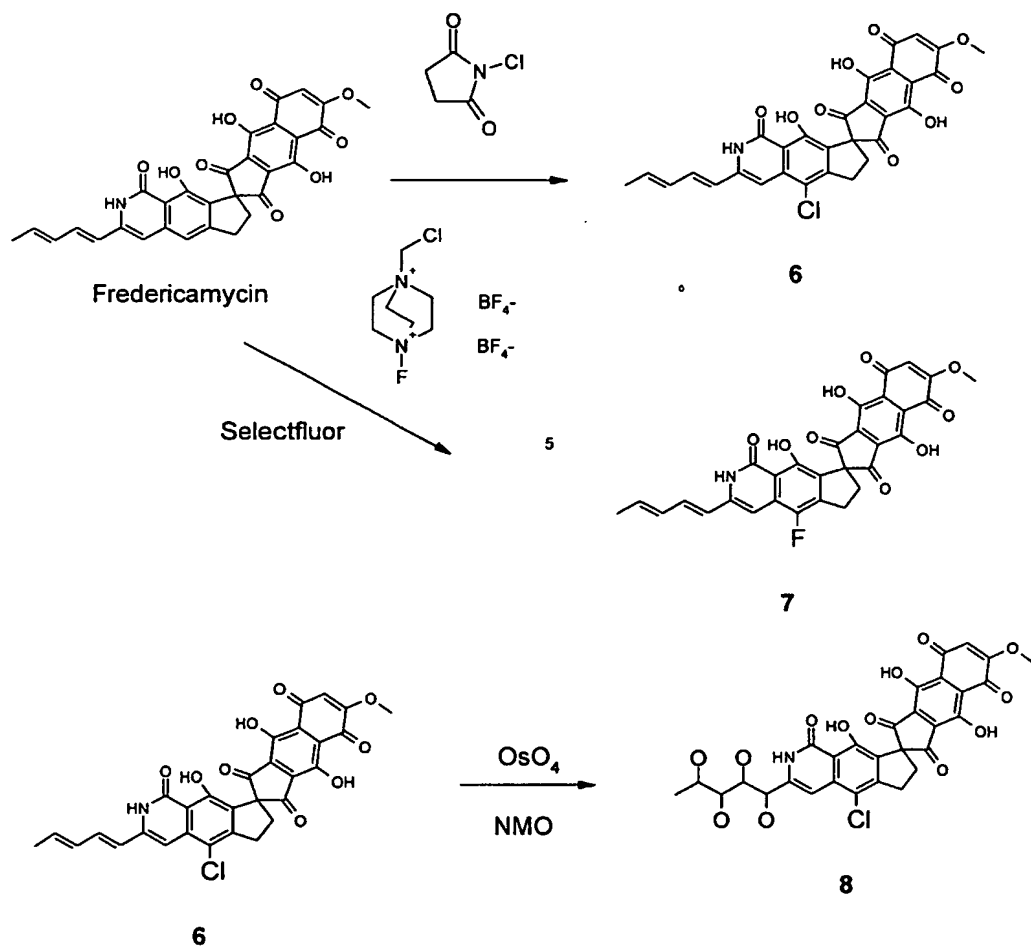
20

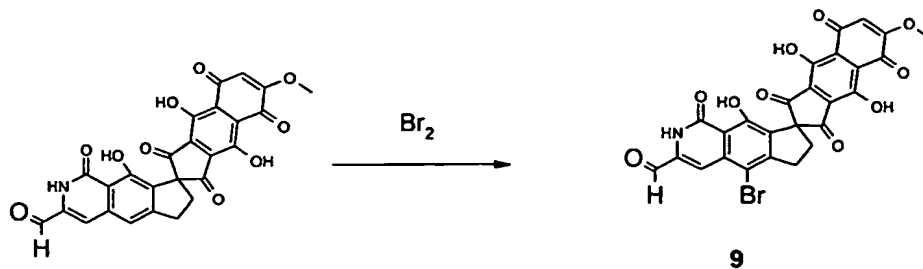
Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

Schema 5



- 5
- a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;
b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

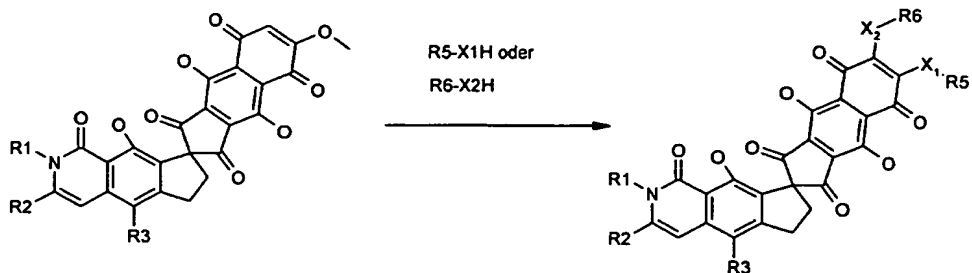




Fredericamycinaldehyd 3

Die hier genannten Fredericamycin Derivate können dann durch
Umsetzungen mit den entsprechenden S oder N Nukleophilen zu den
5 beanspruchten Verbindungen umgesetzt werden s. Schema 6.

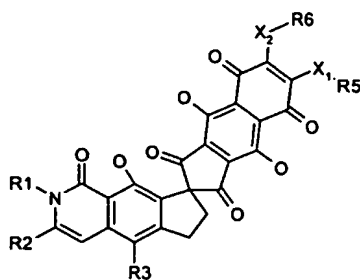
Schema 6



10

Die Substitutionen von Y1 und oder Y2 gleich N-R5 sind über
entsprechende primäre Amine HN-R5 zugänglich.

15 Synthesebeispiele:



20 Tabelle 1

R3	X1-R5	X2-R6	Beispiel
H	OMe	SCH ₂ COOEt	1
H	OH	SCH ₂ CH ₂ NEt ₂	2
H	OMe	SCH ₂ CH ₂ OH	3
H	OMe	SCH ₂ CH ₂ NEt ₂	4
Cl	OMe	SCH ₂ Ph	5
H	OMe	OH	6

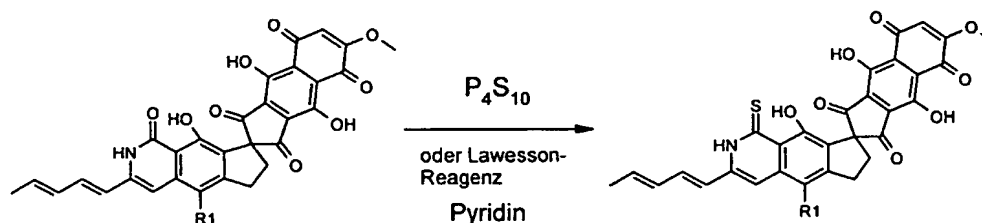
5

Herstellung thioanaloger Fredericamycin Derivate

Durch Beschwefelung von Fredericamycin oder seine Derivate mit Lawesson Reagenz oder P₄S₁₀ in Pyridin sind die Thiopyridon analogen Derivate zugänglich (s. Schema 7, dort gezeigt am Fredericamycin A)

10

Schema 7



15

R1: H,

Biologische Aktivität gegen 12 Krebs Zell-Linien:

LCL (H460/Lunge), MACL (MCF7, Brust), LXFL (529L, Lunge),
 LXFA (629L, Lunge), MEXF (462NL, Melanom), MEXF (514L, Melanom),
 MAXF (401NL, Brust), RXF (944L, Renal), RXF (486L, Renal),
 UXF (1138L, Uterus), PRXF (PC3M, Prostata), PRXF (22RV1).

20

Wirksamkeit (IC₇₀) gemittelt über alle Zell-Linien in µg/ml bei 5 Testkonzentrationen

25

Tabelle 7

Beispiel/Referenz	IC70 µg/ml
Adriamycin	0.0210
Cis-Platin	37.1020
Fredericamycin	0.2790
3	0.1340

5

Beispiele**Beispiel 1**

- 10 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-ethylthioaceto-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

- 10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
 15 und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5µl (22.3µmol) Mercaptoessigsäureethylester versetzt. Nach 24h hat sich laut HPLC (RP18, Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

- 20 Rote Kristallmasse Ausbeute: 12mg (98%). M/e=558.9 (M+H),
 λ_{max}=510nm

Beispiel 2

- 25 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-hydroxy-7(2-diethylaminoethylmercapto)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

- 10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
 30 und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3µmol) 2-Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 23h wurden weitere 3.17mg 2-Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Man engt nach 45h gesamter Reaktionszeit die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein

und chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser).

Rote Kristallmasse Ausbeute: 4mg (33%). M/e=657.5 (M+H),

5 λ_{\max} =486nm

Beispiel 3

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7(2-hydroxyethylmercapto)-3-
10 [(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.6 μ l (22.3 μ mol)
15 Mercaptoethanol versetzt. Nach 20h hat sich laut HPLC (RP18,
Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man
engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 11mg (99%). M/e=617.4 (M+H),

20 λ_{\max} =486nm

Beispiel 4

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-diethylaminoethylmercapto)-
25 3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3 μ mol) 2-
30 Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 6h wurden weitere 1.9mg 2-
Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Nach 23h weitere 1.9mg
Diethylaminoethanthiol.HCl. Man engt nach insgesamt 30h die
Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18,
35 Acetonitril-Wasser).

Rote Kristallmasse Ausbeute: 10mg (80%). M/e=671.4 (M+H),

λ_{\max} =486nm

Beispiel 5

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(benzylmercapto)-3-[(1E,3E)-
penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
5 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

5.0mg (8.71µmol) 5-Chlor Fredericamycin wird unter Argon in 1ml
DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.23µl
(10.45µmol) Benzylmercaptan versetzt. Nach 4h engt man die
10 Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 6mg (99%). M/e=695.9 (M+H),
λ_{max}=504nm

15 Beispiel 6

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-hydroxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-
20 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

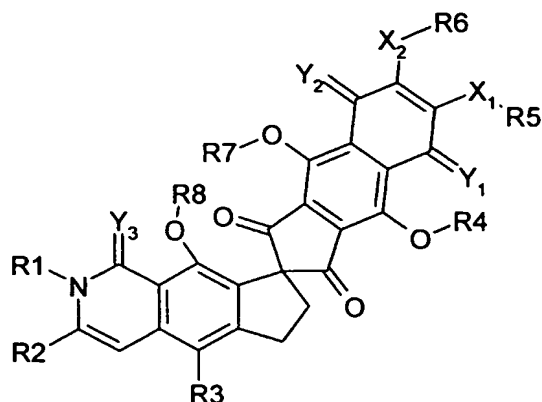
10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5mg (22.3µmol) 2-
Aminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 26h wurden weitere 2.1mg 2-
Aminoethanthiol.HCl und etwas Trifluoressigsäure zugegeben. Nach
25 insgesamt 72h engt man im Hochvakuum zur Trockene ein und
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC (RP18,
Acetonitril-Wasser).

Rote Kristallmasse Ausbeute: 9mg (87%). M/e=554.5 (M-H),
30 λ_{max}=372nm

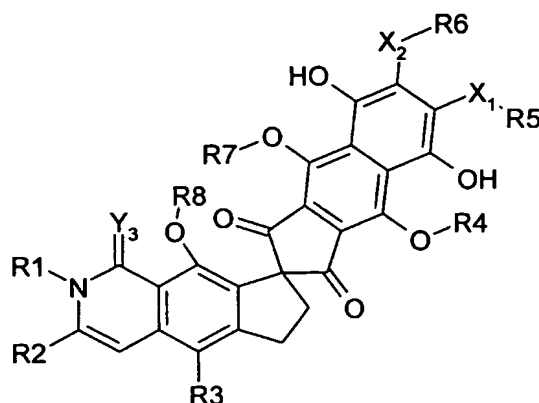
35

Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

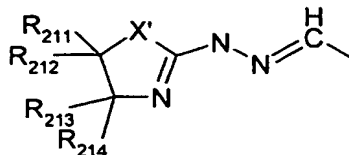
R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

10

R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p
= 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o;
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁,
NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), CH₂NHCOR₂₁, CH₂NHCSR₂₁,
CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, CHO,
CH=NOH, CH(OH)R₂₁, -CH=NOR₂₁, -CH=NOCOR₂₁,

20

-CH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, -CH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,
 -CH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, -CH=N-NHCO-R₂₃, -CH=N-NHCO-
 CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-O-CH₂NHCOR₂₁, -CH=N-NHCS-R₂₃,
 -CH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis), COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂,



5 -CH=NR₂₁, -CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' =
 NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig
 voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl,

10 R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkanoyl, C₁-C₆-
 Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylamino-C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkylamino-di-C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-
 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
 Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl,
 15 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkanoyl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C₁-
 C₄-Alkanoyl-Aryl, C₁-C₄-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
 20 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,
 25 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

30 R₂₄ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
 H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

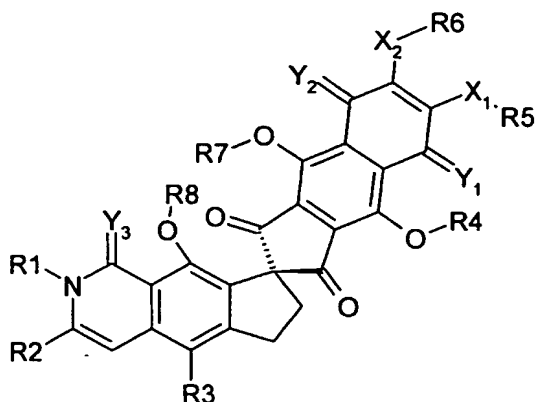
R₂₅ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H,
 CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

35

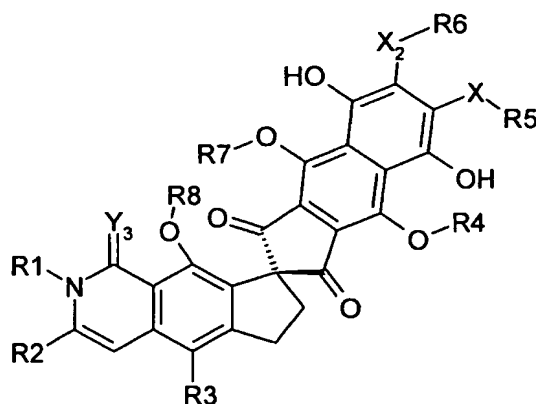
- R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32,
 5 NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F,
 insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- R5,R6 unabhängig voneinander H, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl,
 10 Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-
 C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für
 o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis
 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
 15 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
 OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
 ergeben zusammen mit X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen
 Ring,
- 20 R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X1 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
 25 X2 O, S, NH, N-C₁-C₈-Alkyl, N-Cycloalkyl
- Y1 O, N-R9, wobei R9 unabhängig von R5 die selben
 Bedeutungen wie R5 annehmen kann,
 30 Y2 O, N-R10, wobei R10 unabhängig von R5 die selben
 Bedeutungen wie R5 annehmen kann,
- 35 und bei Y1 oder Y2 gleich N-R9 oder N-R10, kann X2-R6
 gleich H sein,
- Y3 O, S, NH,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die
5 Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

annimmt.

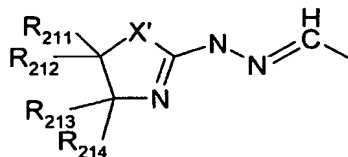
10

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich CH=CH-CH=CH-CH₃, die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste
15 mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

20

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

- R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,
- 5 R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃, CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y (Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR₂₁R₂₂, CH₂NHCOR₂₃, CH₂NHCSR₂₃, CH₂SH, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, insbesondere CH₂OH, CH₂OR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, insbesondere CHO, CH(OR₂₁)₂, CH(SR₂₁)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR₂₁, CH=NOCOR₂₁, CH=N-NHCO-R₂₃, CH=CR₂₄,R₂₅ (trans oder cis), insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
- 10 verträglichen Salze), COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, -CH=NR₂₁,
- 15



-CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' = NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl, -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R₂₃,

- 20 R21, R22 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl
- R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder
- 25 CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,
- R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁
- 30 R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁
- R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- 35 R3 F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR₃₁,

- R31 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- 5 R5,R6 H, unabhängig voneinander C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =
- 10 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6 ergeben zusammen mit X₁-C-C-X₂ einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,
- 15 R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- Y3 O, S, vorzugsweise O,
- 20 bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.
5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in der Form von
- 25 Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.
6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.
- 30 7. Arzneimittel nach Anspruch 6 in Kombination mit weitere Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.
8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur
- 35 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/438 C07D221/20 A61P37/06 A61P35/00 A61P33/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 166 208 A (KELLY THOMAS R ET AL) 24 November 1992 (1992-11-24) cited in the application schema V claims; examples 83-148,150; table III ---	1-11
A	US 4 584 377 A (ISHIZEKI SEIJI ET AL) 22 April 1986 (1986-04-22) cited in the application column 4, line 66 -column 7, line 44; claims ---	1-11
A	US 4 673 678 A (MISRA RENUKA) 16 June 1987 (1987-06-16) cited in the application column 6, line 65 -column 10, line 68; claims ---	1-11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*8* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search 17 October 2003		Date of mailing of the international search report 31/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavrilu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07427

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WARNICK-PICKLE D J ET AL: "FREDERICAMYCIN A. A NEW ANTITUMOR ANTIBIOTIC BIOLOGICAL PROPERTIES" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 34, no. 11, 1981, pages 1402-1407, XP000915616 ISSN: 0021-8820 the whole document</p>	1-11
A	<p>LATHAM M D ET AL: "INHIBITION OF TOPOISOMERASES BY FREDERICAMYCIN A" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 24, no. 3, 1989, pages 167-171, XP001087670 ISSN: 0344-5704 the whole document</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07427

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5166208	A	24-11-1992	NONE
US 4584377	A	22-04-1986	JP 1019386 B 11-04-1989
			JP 1534258 C 12-12-1989
			JP 60042368 A 06-03-1985
			JP 1049267 B 24-10-1989
			JP 1560318 C 31-05-1990
			JP 60056960 A 02-04-1985
			JP 1049268 B 24-10-1989
			JP 1560319 C 31-05-1990
			JP 60058964 A 05-04-1985
			CA 1267147 A1 27-03-1990
			CH 669379 A5 15-03-1989
			DE 3430365 A1 07-03-1985
			FR 2550791 A1 22-02-1985
			GB 2145084 A ,B 20-03-1985
			IT 1177967 B 03-09-1987
US 4673678	A	16-06-1987	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07427

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/438 C07D221/20 A61P37/06 A61P35/00 A61P33/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 166 208 A (KELLY THOMAS R ET AL) 24. November 1992 (1992-11-24) in der Anmeldung erwähnt schema V Ansprüche; Beispiele 83-148,150; Tabelle III ---	1-11
A	US 4 584 377 A (ISHIZEKI SEIJI ET AL) 22. April 1986 (1986-04-22) in der Anmeldung erwähnt Spalte 4, Zeile 66 -Spalte 7, Zeile 44; Ansprüche ---	1-11
A	US 4 673 678 A (MISRA RENUKA) 16. Juni 1987 (1987-06-16) in der Anmeldung erwähnt Spalte 6, Zeile 65 -Spalte 10, Zeile 68; Ansprüche ---	1-11
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17. Oktober 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 31/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Gavrilu, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07427

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WARNICK-PICKLE D J ET AL: "FREDERICAMYCIN A. A NEW ANTITUMOR ANTIBIOTIC BIOLOGICAL PROPERTIES"</p> <p>JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 34, Nr. 11, 1981, Seiten 1402-1407, XP000915616</p> <p>ISSN: 0021-8820</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-11
A	<p>LATHAM M D ET AL: "INHIBITION OF TOPOISOMERASES BY FREDERICAMYCIN A"</p> <p>CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 24, Nr. 3, 1989, Seiten 167-171, XP001087670</p> <p>ISSN: 0344-5704</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07427

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5166208	A	24-11-1992	KEINE
US 4584377	A	22-04-1986	JP 1019386 B 11-04-1989
		JP 1534258 C 12-12-1989	
		JP 60042368 A 06-03-1985	
		JP 1049267 B 24-10-1989	
		JP 1560318 C 31-05-1990	
		JP 60056960 A 02-04-1985	
		JP 1049268 B 24-10-1989	
		JP 1560319 C 31-05-1990	
		JP 60058964 A 05-04-1985	
		CA 1267147 A1 27-03-1990	
		CH 669379 A5 15-03-1989	
		DE 3430365 A1 07-03-1985	
		FR 2550791 A1 22-02-1985	
		GB 2145084 A , B 20-03-1985	
		IT 1177967 B 03-09-1987	
US 4673678	A	16-06-1987	KEINE